doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.04.30

J South Med Univ, 2015, 35(4): 606-609

临床研究

儿童恶性血液病并发毛细血管渗漏综合征的危险因素分析

任 颖[1],刘 述[2],杨月明[3],刘洪军[4]

[1]皖南医学院附属弋矶山医院儿科,安徽 芜湖 241001;[2]中山大学中山医学院人体解剖教研室,广东 广州 510080;[3]大连市妇女儿童医疗中心儿童血液肿瘤科,辽宁 大连 116000;[4]安徽医科大学附属安徽省立医院儿科,安徽 合肥 230001

摘要:目的 探讨儿童恶性血液病并发毛细血管渗漏综合征(CLS)发生的危险因素,提高对儿童恶性血液病并发毛细血管渗漏综合征的临床认识。**方法** 采用30例儿童恶性血液病发生CLS患儿的临床资料,对CLS发生的高危因素进行多元logistic回归分析。**结果** 在0.05检验水准下,有无低氧血症,有无败血症与应变量之间的联系有统计学意义,CLS前白细胞数目,有无严重骨髓抑制在检验水准附近。**结论** 毛细血管渗漏综合征为儿童恶性血液病治疗过程中的少见急重症,低氧血症和败血症是儿童恶性血液病并发CLS的危险因素,儿内科医师应引起重视。

关键词:儿童恶性血液病;毛细血管渗漏综合征;危险因素

Risk factors for capillary leak syndrome in children with hematological malignancies

REN Ying[1], LIU Shu[2], YANG Yueming[3], LIU Hongjun[4]

[1]Department of Pediatrics, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China; [2]Department of Anatomy, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; [3]Department of Pediatric Hematological Oncology, Women and Children's Medical Center, Dalian 116000, China; [4]Department of Pediatrics, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China

Abstract: Objective To investigate the risk factors for capillary leak syndrome (CLS) in children with malignant hematologic diseases. **Methods** Thirty children with hematological malignancies complicated with CLS were analyzed with multiple logistic regression analysis. **Results** At the test level of 0.05, hypoxemia and septicemia were found to significantly correlate with CLS in these children, and the number of white blood cells before CLS and severe bone marrow suppression were near the test level. **Conclusion** Hypoxemia and septicemia are risk factors for CLS in children with malignant hematologic diseases.

Key words: children; malignant hemopathy; capillary leak syndrome; risk factors

毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome, CLS)是由于某种因素导致广泛的毛细血管内皮损伤,血管通透性增加,大量血浆蛋白渗漏到组织间隙引起的一组综合征,其临床表现往往复杂多样[1],主要表现为进行性全身性水肿,可伴有低蛋白血症、多浆膜腔积液、有效循环血量不足甚至多器官功能障碍,特征为难以解释的毛细血管高渗状态[2]。其实质是血管内皮细胞炎性损伤,毛细血管损伤使局部的炎症改变到全身炎症病变,最终可导致器官功能障碍,甚至MODS。

CLS在世界范围内该类患者群体的发病率为4%~37%[3]。引起CLS的病因有多种,常见病因有烧伤、感染、ARDS、过敏、严重创伤、急性胰腺炎、体外循环等,临床上最常见的病因为脓毒症[4],严重感染可导致毛细血管内皮细胞损伤[5]。CLS是小儿时期较常见的急危重症之一,进展快,病死率高[6]。检索国内的相关文献,经历心脏外科手术体外循环打击后发生CLS有较多报道,成人死亡率高达50%[7]。儿内科相关疾病引起CLS鲜有报道,尤其当儿童恶性血液病合并重症感染时,有关CLS的报道非常罕见,在全球最大的文献检索网站PubMed中还未见有相关报道。笔者曾联系省内外同行了解CLS在儿童恶性血液病的发生情况,多家医疗机构近几年来这方面统计资料不多,经我们调研发现,CLS在恶性血液病患儿中的发生率为2.13%,并非如同人们普遍认为的CLS在儿童恶性血液病中实际发生率很低,这主要由于儿内科医师对该病认识不足所致。

为提高对儿童恶性血液病并发毛细血管渗漏综合征的临床认识,我们采用多因素Logistic回归分析方法探讨儿童恶性血液病并发毛细血管渗漏综合征(CLS)发生的相关危险因素。本研究发现当儿童恶性血液病

收稿日期:2014-10-29

基金项目:广东省自然科学基金(S2012010009215)

作者简介:任 颖,副主任医师,E-mail: renying0501@163.com

通信作者:刘洪军,主任医师,硕士生导师,E-mail: 13515657759@126.com

患儿出现低氧血症,败血症与严重骨髓抑制时,应高度警惕并发CLS的可能性,它们是儿童恶性血液病易发生CSL的危险因素,应引起儿内科医师的重视。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2012年9月~2014年9月期间我们3家省级医院儿科共收治恶性血液病患儿1408例次,有30例次发生CLS,发生率为2.13%。临床特点:(1)进行性加重的水肿,伴有尿少及呼吸困难;(2)血压下降,体重增加,皮肤可凹性水肿,多数病例两肺可闻及湿啰音;(3)血生化检验示血清白蛋白下降,部分血气分析示氧分压下降,氧饱和度下降;(4)胸片或CT提示两肺散在斑片状密度增高影,可合并有胸水、腹水;(5)使用晶体溶液扩容后水肿加重。患儿具体情况见表1。

表1 恶性血液病并发CLS患儿的相关指标具体情况

Tab.1 Clinical data of the children with malignant hematological disease complicated with CLS

Gender	Age	CLS proportion	Other
Male 24 cases	<6 years of age 14 cases	Acute lymphocytic leukemia (ALL) induced remission in 8 cases	24 cases with fever
Female 6 cases	≥6 years of age 16 cases	ALL (high risk) to induce remission in 2 cases	30 cases of varying degrees of shortness of breath, hypoproteinemia
		ALL (high risk) MTX+6-TG maintenance therapy in 6 cases	10 cases of pericardial effusion
		ALL (low risk) MTX+6-TG maintenance therapy in 2 cases	Blood pressure decreased in 22 cases
		ALL (high risk) recurrent induced remission in 2 cases	Oliguria in 24 cases
		ALL (high risk) transplantation tumor recurrence after induction of remission in 2 cases	Liver function damage in 6 cases
		ALL (high risk) without chemotherapy in 2 cases	Obvious coagulation abnormality in 6 cases
		Acute myelogenous leukemia (AML) and -M2 recurrent Flag during remission induction in 2 cases	CRP was significantly increased in 14 cases (up to 223 mg/L)
		Myelodysplastic syndrome (MDS) in the treatment of 2 cases of the induction phase of HHA	Fungi+bacteria mixed in 4 cases
		No MDS chemotherapy in 2 cases	6 cases of unknown bacteria

将30例恶性血液病并发CLS患儿作为病例组,未发生CLS的56例恶性血液病患儿作为病例对照组,同时将30例正常儿童作为正常对照组,其年龄、疾病类型、化疗名称、初发白细胞数目等均与病例组差异无统计学意义。CLS的诊断参照文献[8]。

1.2 治疗及转归

所有病例一经诊断明确,均暂停化疗,予以强力抗感染治疗,同时予以激素、快速输注白蛋白及速尿等支持对症处理。根据病情部分病例加用抗霉菌药物,严重病例(18例患儿)使用羟乙基淀粉治疗;其中20例患儿使用过粒细胞集落刺激因子;所有病例均未使用呼吸机辅助通气。多数患儿经积极治疗后于第4天浮肿开始消退,平均5~7 d浮肿完全消退,体重减轻,症状逐渐恢复正常;2例患儿7 d仍浮肿明显,后放弃治疗;30例患儿死亡6例,死因分别为重症肺炎、移植后感染、重症肺炎合并顽固性低钙血症。其余患儿均按序完成化疗或移植,目前骨髓均处于持续缓解中。

1.3 研究方法

将两组患儿年龄、性别、疾病类型及危险分型、初发时白细胞数目、CLS前白细胞数目、CLS前有无贫血、有无凝血功能障碍;有无感染标准物(如CRP升高);有无低氧血症,有无严重骨髓抑制,有无使用粒细胞集落刺激因子、有无败血症、化疗名称等分别予以赋值并作为自变量进行单因素分析,然后将有统计学意义的指标作为自变量再进行多因素Logistic回归分析。

本研究应用了方差分析,卡方检验,单因素分析,Logistic回归分析等统计方法,所有统计应用SPSS 16.0统计软件,$P<0.05$为有统计学意义。

2 结果

我们将儿童恶性血液病合并CLS的30例患儿和未发生CLS的56例恶性血液病患儿进行了多因素logistic回归分析,构建相应的logistic回归模型,模型中只有常数项而无自变量时的回归系数为-0.624,正确预测百分率为65.1%,$P<0.05$。Hosmer and Lemeshow拟合优度检验得到卡方检验值为6.668,自由度为8,检验P值<0.05,表2为单变量分析打分结果,表3为拟合回归方程系数。

表2 单变量分析打分结果

Tab.2 Univariate analysis of the risk factors for CLS in the children

	Score	Degree of freedom	Probability
Gender	1.144	1	0.285
Risk classification	0.071	1	0.791
The initial white cell number	0.792	1	0.374
CLS before the number of white blood cells	3.125	1	0.077
Anemia or not	0.018	1	0.894
coagulation disorders or not	0.077	1	0.782
Infection markers (such as the increase of CRP) or not	0.720	1	0.396
Hypoxemia or not	9.677	1	0.002
Severe bone marrow suppression or not	3.114	1	0.078
Septicemia or not	5.532	1	0.019
The use of granulocyte colony stimulating factor or not	0.030	1	0.863
Chemotherapy name	0.581	1	0.446
The influence of drugs	1.911	1	0.167
Age (years old)	1.985	1	0.159
Total	20.897	14	0.104

3 讨论

毛细血管渗漏综合征为儿童恶性血液病治疗过程中的少见急重症，本研究通过多因素Logistic回归分析方法探讨儿童恶性血液病并发毛细血管渗漏综合征(CLS)发生的相关危险因素，发现低氧血症和败血症是儿童恶性血液病并发CLS的危险因素，此项研究国内外未见报道，儿内科医师应引起重视。

我们构建的logistic回归模型表明由预测概率获得的期望频率与观察数之间差异无统计学意义，即模型拟合较好。模型引入了14个自变量之后，得到正确的预测百分率为74.4%，比没有自变量只有常数项时，提高了74.4%~65.1%=9.3%。表2为单变量分析结果，由结果可见，初步认为在0.05检验水准下，变量有无低氧血症，有无败血症与应变量之间的联系有统计学意义，CLS前白细胞数目，有无严重骨髓抑制在检验水准附近，其它自变量与应变量之间的联系无统计学意义。我们检查了所有变量对回归模型的贡献有无统计学意义，可见，在0.05检验水准下，有无低氧血症有统计学意义，CLS前白细胞数目，有无感染标志物(如CRP增高)，有无败血症，有无使用粒细胞集落刺激因子，化疗名称在

表3 拟合回归方程系数

Tab.3 Fitted regression equation coefficient

	Regression coefficient	Standard deviation	degree of freedom	Probability	Exp(B)	The confidence interval (low)	The confidence interval (high)
Gender	0.108	1.285	1	0.933	1.114	0.090	13.810
Risk classification	0.010	0.747	1	0.990	1.010	0.234	4.365
The initial white cell number	0.380	1.222	1	0.756	1.463	0.133	16.052
The number of white blood cells before CLS	6.721	4.217	1	0.111	829.997	0.214	3.223E6
Anemia or not	-0.274	1.678	1	0.870	0.760	0.028	20.376
The blood coagulation dysfunction or not	-1.100	1.556	1	0.480	0.333	0.016	7.025
Infection markers (such as the increase of CRP) or not	-2.907	2.053	1	0.157	0.055	0.001	3.057
Hypoxemia or not	4.441	2.015	1	0.028	84.857	1.636	4.401E3
Severe bone marrow suppression or not	1.652	1.962	1	0.400	5.216	0.112	243.894
Septicemia	2.907	2.062	1	0.159	18.305	0.322	1.041E3
The use of granulocyte colony stimulating factor or not	-3.812	2.505	1	0.128	0.022	0.000	2.999
Chemotherapy name	3.471	2.220	1	0.118	32.168	0.414	2.497E3
The influence of drugs	19.276	4.019E4	1	1.000	2.351	0.000	0.000
Age (years old)	-0.323	0.941	1	0.732	0.724	0.115	4.576
Constant	-10.466	6.778	1	0.123	0.000		

检验水准附近，也具有统计学意义，而年龄，药物影响，初发白细胞数目，有无贫血显示无统计学意义。

在回归系数一栏中，变量有无低氧血症，CLS前白细胞数目，有无败血症3个自变量的系数都是正值，说明有低氧血症，CLS前白细胞数目越高，有败血症的罹患CLS的概率越大。有无感染标志物(如CRP增高)，有无使用粒细胞集落刺激因子两个个自变量的系数都是负值，说明有感染标志物，有使用粒细胞集落刺激因

子罹患CLS的概率越小。Exp(B)提供了发生比率，表示有低氧血症是没有低氧血症导致CLS的84.857倍，有败血症是没有败血症导致CLS的18.305倍。

本研究通过logistic回归分析恶性血液病患儿罹患CLS的14种相关指标，判明哪些指标是儿童恶性血液病并发CLS的高危因素。研究发现，需要重点检查恶性血液病患儿的3个指标：有无低氧血症，CLS前白细胞数目，有无败血症，因为这3个指标与罹患CLS呈正相关。在临床上我们认为当恶性血液病的患儿化疗前处于低氧血症、白细胞数目较高或者存在败血症的状况下，有加重CLS发生的可能性。有无感染标志物（如CRP增高），有无使用粒细胞集落刺激因子两个自变量的系数都是负值，说明有感染标志物，有使用粒细胞集落刺激因子罹患CLS的概率越小。因此我们认为单纯CRP水平增高并不能成为诱发CLS发生的危险因素，而使用粒细胞集落刺激因子对CLS的发生没有太大意义，此项研究与国内唐举贤[9]等相关报道有所不同。

以上研究提醒我们儿内科医师，当恶性血液病患儿存在低氧血症、高白、或败血症时，已化疗的患儿应暂停化疗，同时密切观察患儿的病情变化，监测生命体征，当出现不明原因的少尿、全身水肿及低血压，甚至呼吸困难，应高度警惕CLS的发生，及时予以有效的治疗。因CLS疾病临床表现复杂多样，病死率高，误诊率也高，极易被误诊为感染性休克而延误治疗。

国内李玉梅等[10]曾探讨过毛细血管渗漏综合征（CLS）发生于新生儿的危险因素，认为败血症、RDS、寒冷损伤综合征是CLS发生的独立危险因素；高血糖可能与CLS的发生有关。黄艳等[11]研究发现脓毒症患儿病情越严重，发生CLS的比例越高，严重脓毒症、脓毒性休克是发生CLS的独立危险因素；安友仲[12]研究发现病理状态下，CLS时一方面骤增的心输出量使得毛细血管内血流量急剧增加，静水压增加，另一方面内皮细胞的肿胀使其转运通道和紧密连接损伤，改变了毛细血管的通透性，从而导致"毛细血管渗漏"。国外Stiller等[13]曾经研究了CLS发生的临床早期因素，发现小儿年龄和心肺转流时间与CLS关系密切，应用C1酯酶抑制剂可以降低CLS的发病率。然而本组研究表明年龄，药物影响不是儿童恶性血液病并发CLS的高危因素。

目前诊断CLS的方法为输入白蛋白后测定细胞外液菊粉分布容量和进行生物电阻抗分析，观察胶体渗透浓度的改变。但此方法因价格昂贵不适合在临床推广应用[13]，该病目前主要诊断依据是临床表现及实验室检查。关于CLS总的治疗原则是：(1)去除引起CLS的各种原发病及诱因；(2)及时有效控制感染；(3)及早恢复毛细血管正常通透性；(4)维持有效血容量，防止低血容量性休克；(5)改善循环状态，保证重要脏器功能；(6)保证组织器官的氧供。特别注意在保证循环的条件下应限制入水量。专家学者均认为：激素可抑制炎症反应，改善毛细血管通透性，在CLS治疗中常有明显效果，应尽早应用[14]。我们认为，当恶性血液病患儿存在低氧血症、高白、或败血症时，应高度警惕并发CLS的可能性，它们是儿童恶性血液病易发生CSL的危险因素，应引起儿内科医师的重视。该病一经诊断，应及早使用羟乙基淀粉，慎用白蛋白或严密监护下注意白蛋白使用的量及速度，强力抗感染、抗炎、堵漏、合理液体疗法至关重要。

参考文献：

[1] Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome[J]. Ann Intern Med, 2010, 153(2): 90-8.

[2] Tian J, Lin X, Guan R, et al. The effects of hydroxyethyl starch on lung capillary permeability in endotoxic rats and possible mechanisms [J]. Anesth Analg, 2004, 98 (3): 768-74, table of contents.

[3] Long CX, Zhu ZY, Xu ZY, et al. Clinical risk factors for capillary leak syndrome in children with sepsis[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2013, 15(3): 219-22.

[4] Marx G. Fluid therapy in sepsis with capillary leakage[J]. Eur J Anaesthesiol, 2003, 20(6): 429-42.

[5] Du Y, Hou L, Guo J, et al. Renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 expression in children with acute kidney injury and Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(5): 1130-4.

[6] Bag S, Tulsan R, Sood A, et al. Pharmacophore modeling, virtual and *in vitro* screening for acetylcholinesterase inhibitors and their effects on amyloid-β self- assembly[J]. Curr Comput Aided Drug Des, 2013, 9(1): 2-14.

[7] 冉 杰. 儿童毛细血管渗漏综合征临床诊治进展[J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(1) 91-3.

[8] Marx G, Vangerow B, Burczyk C, et al. Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients [J]. Intensive Care Med, 2000, 26(9): 1252-8.

[9] 唐举贤, 罗更新, 朱康儿. 粒细胞集落刺激因子诱导的毛细血管渗漏综合征三例报道附文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(4): 334-6.

[10] 李玉梅, 冉 杰, 李 恒, 等. 新生儿毛细血管渗漏综合征的高危因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(9): 708-10.

[11] 黄 艳, 张炜灵, 裴雪梅. 新生儿脓毒症发生毛细血管渗漏综合征的临床危险因素分析[J]. 当代医学, 2014, 20(18): 20-21.

[12] 安友仲. 毛细血管渗漏综合征的实质是内皮细胞炎性损伤[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(45): 5-8.

[13] Stiller B, Sonntag J, Dähnert I, et al. Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass: clinical outcome in comparison with complement activation and C1 inhibitor [J]. Intensive Care Med, 2001, 27(1): 193-200.

[14] Pirojsakul K, Tangnararatchakit K, Chalermsanyakorn P, et al. Clinical outcome of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. J Med Assoc Thai, 2012, 95(7): 878-83.

（编辑：孙昌朋）